



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DE CONTROLADA DE MEDICAMENTOS. APLICACIONES BIOMÉDICAS

Virginia Peña Blaque

Grado en Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plz. Ramón y Cajal s/n, 28040 Madrid, España

virginip@ucm.es

INTRODUCCIÓN

Las Formas Farmacéuticas de Liberación Modificada (FFLM) son aquellas en las que la velocidad y el lugar de liberación de la sustancia o sustancias activas, es diferente de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. Estos sistemas podrán ser de tipo temporal o espacial. Ambos sistemas presentan ventajas significativas y beneficios terapéuticos frente a los sistemas convencionales. En los últimos años se han desarrollado investigaciones dirigidas al estudio de nuevos sistemas de liberación basados en polímeros.

HIDROGELES

Son **sistemas poliméricos tridimensionales** formados por materiales de origen natural o sintético, capaces de retener una gran cantidad de agua u otros fluidos biológicos, caracterizados por tener una viscoelasticidad similar a los tejidos humanos.

APTÁMERO

Son **ácidos nucleicos** de cadena sencilla de ADN o ARN cuya estructura tridimensional permite su unión con elevada especificidad y afinidad a la molécula diana.

OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica de los últimos cinco años sobre la temática de los hidrogeles funcionalizados con aptámeros como nuevos sistemas de liberación de fármacos con utilidad terapéutica. Así como conocer las ventajas de estos sistemas frente a las terapias tradicionales.

MATERIAL Y MÉTODOS



Búsqueda de artículos y revisiones bibliográficas en páginas web biomédicas como Pubmed y ScienceDirect, mediante las siguientes palabras clave: *aptamers, hydrogel, controlled delivery system*.

Selección de los artículos mediante los criterios de inclusión.

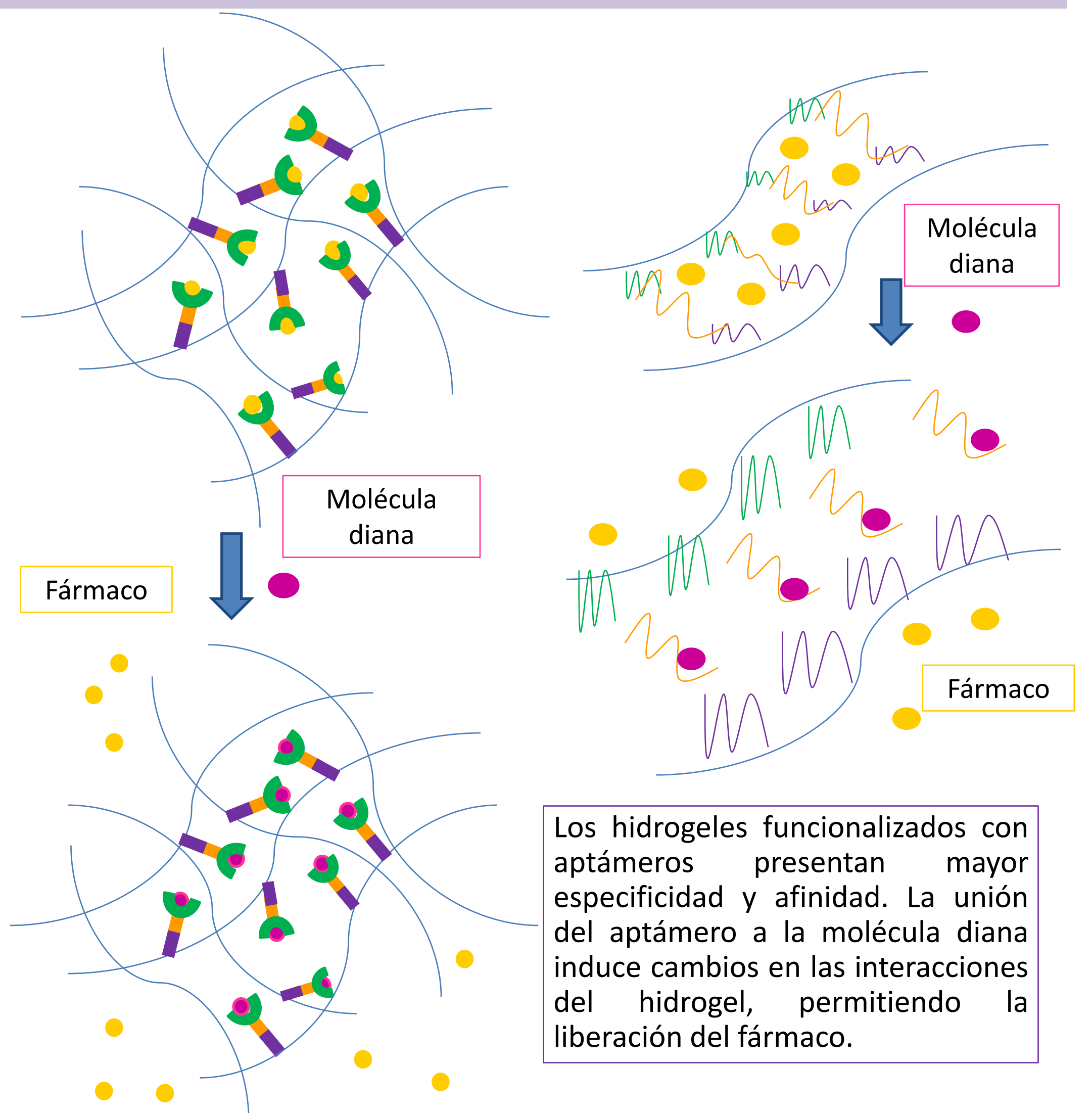


Fig. 1. Sistemas de liberación controlada de fármacos con hidrogeles funcionalizados con aptámeros con y sin disociación.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Uno de los primeros estudios realizados, demostró la viabilidad de los hidrogeles funcionalizados con aptámeros. Se logró una liberación significativamente más lenta del factor de crecimiento de plaquetas PDGF-BB mediante el uso de aptámeros anti PDGF-BB. A partir de entonces se desarrollaron hidrogeles funcionalizados que fueran biocompatibles. A continuación se recogen algunas de las aplicaciones de estos hidrogeles funcionalizados con aptámeros.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER

CAPTACIÓN Y LIBERACIÓN DEL FÁRMACO

LIBERACIÓN CONTROLADA DE ANTIBIÓTICOS

LIBERACIÓN CONTROLADA DE PROTEÍNAS *IN SITU*

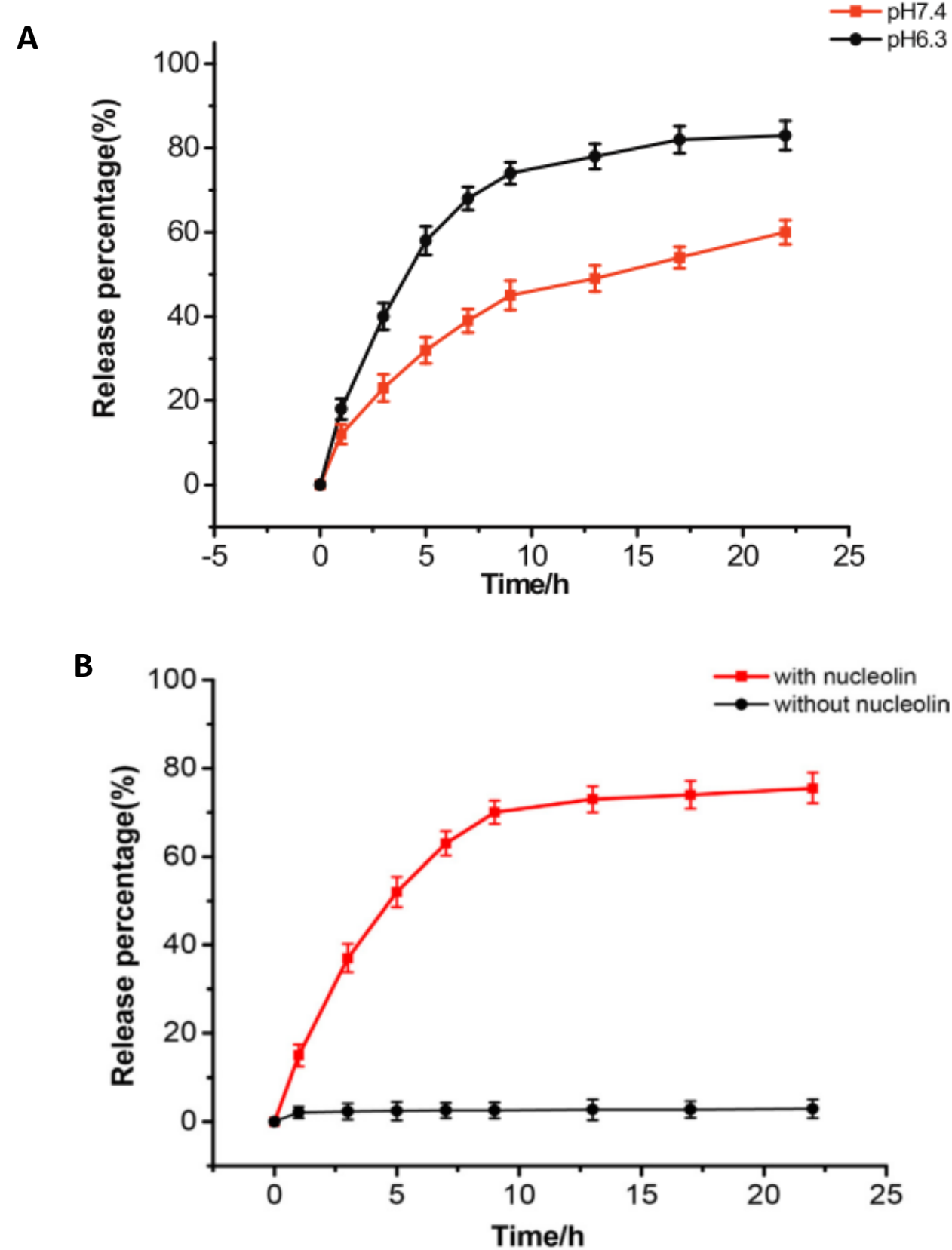


Fig. 2. (A) Perfil de liberación del fármaco desde el hidrogel a distinto pH. (B) Perfil de liberación del fármaco desde el hidrogel en presencia o no de nucleolina a pH de 6.3.

Se desarrollaron hidrogeles funcionalizados con el aptámero **AS1411** anti-nucleolina, para la liberación del agente antitumoral doxorubicina.

Estos hidrogeles al presentar mayor selectividad por las células cancerígenas, presentan mejores resultados y disminuyen los efectos secundarios del tratamiento.

El hidrogel de superporos funcionalizado con aptámeros secuestraba PDGF-BB para posteriormente liberarlo, gracias al aptámero anti-PDGF-BB, el **Apt-H**. Estos sistemas poliméricos permiten una liberación localizada del factor de crecimiento de forma controlada. Lo cual permite espaciar las administraciones y disminuir las dosis.

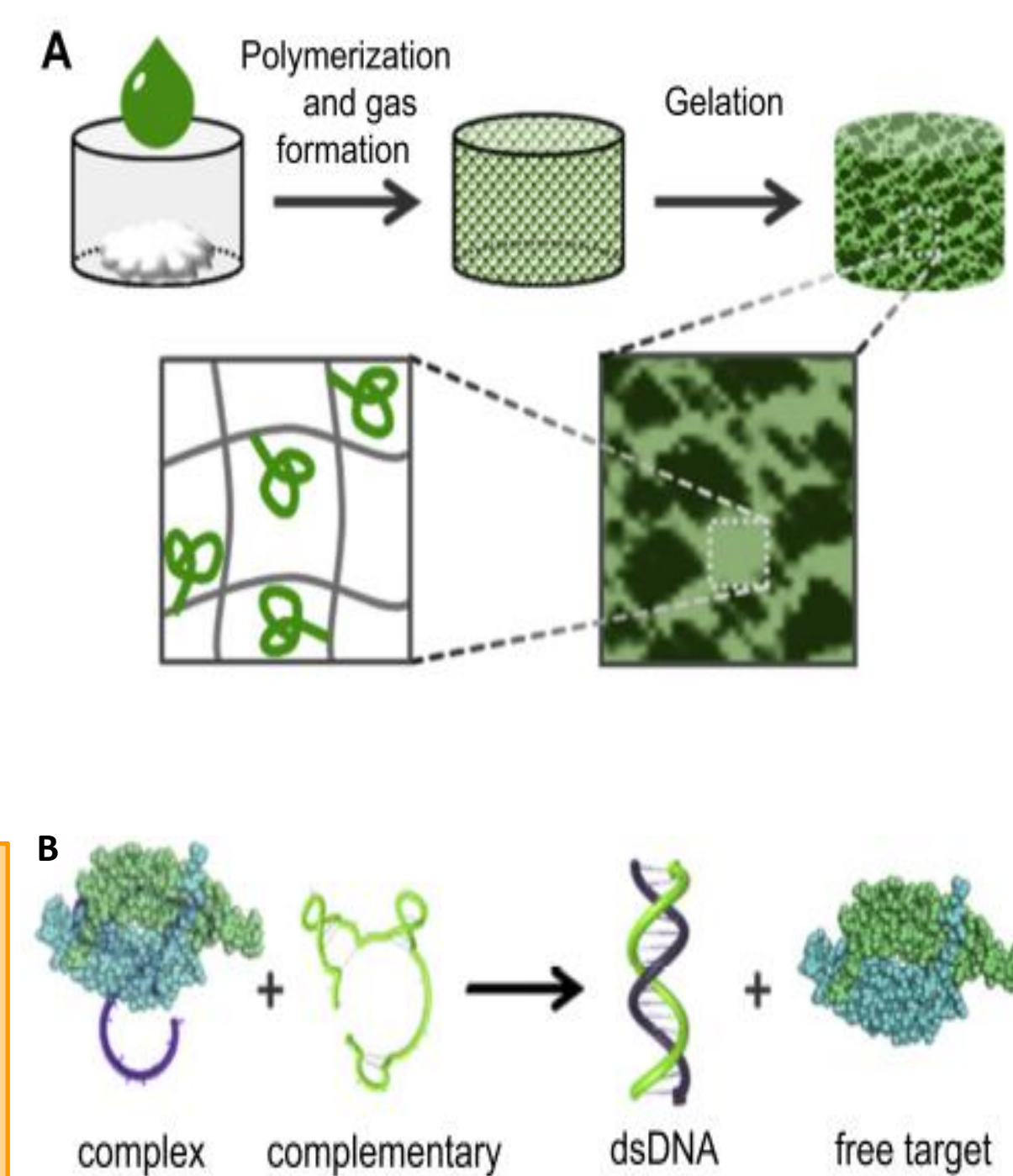


Fig. 3. (A) Síntesis y caracterización del hidrogel con superporos. (B) Disociación del complejo en presencia de CS.

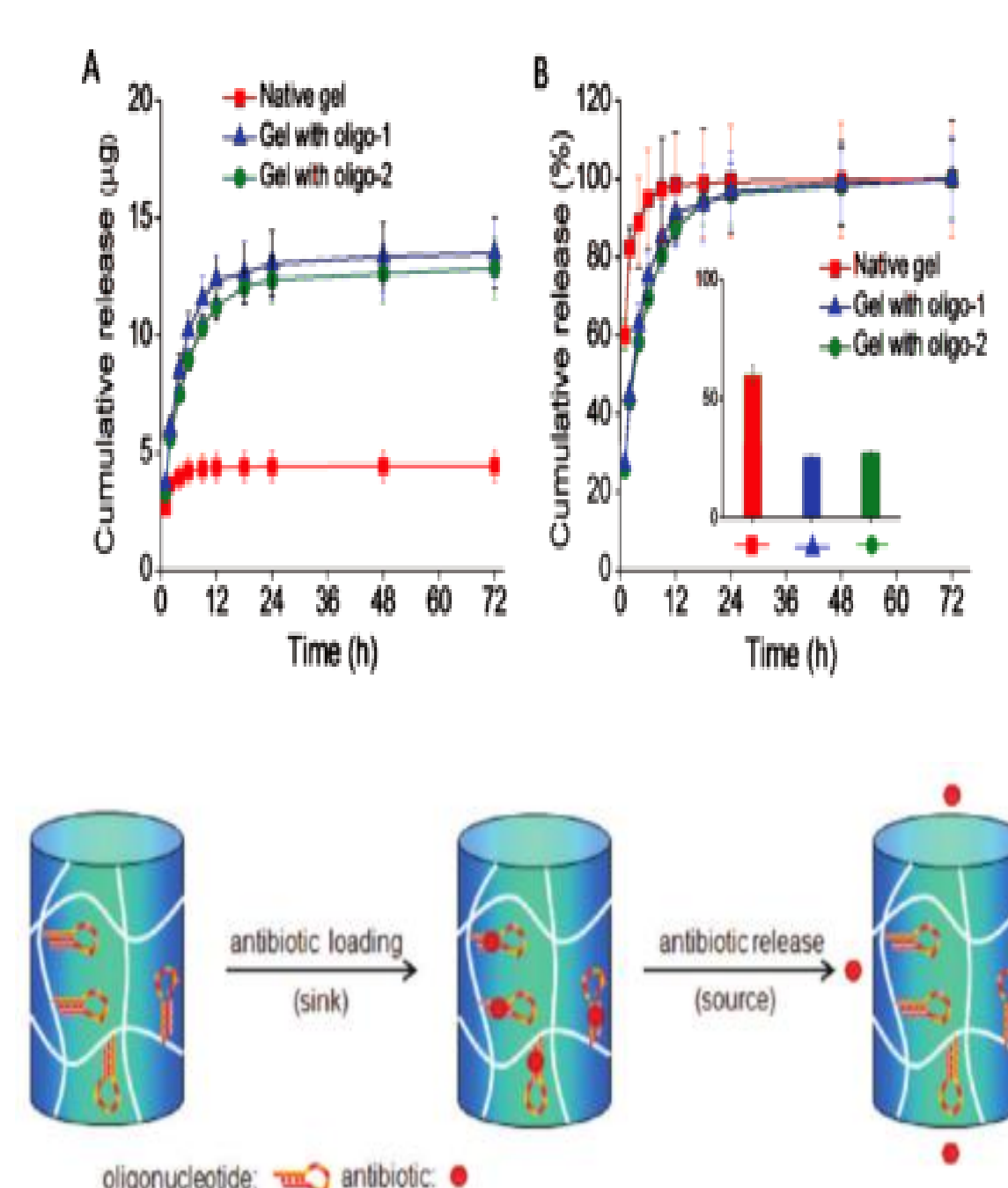


Fig. 4. (A) Comparación de la cantidad de tetraciclina liberada en los distintos geles. (B) Porcentaje acumulado de tetraciclina liberada a distintos tiempos.

Se creó un hidrogel con dos aptámeros que tenían la misma composición pero distinta secuenciación. El hidrogel incorporaba tetraciclina para su posterior liberación.

En comparación con las terapias actuales, donde en muchos casos existen mecanismos de resistencia durante el tratamiento, estos hidrogeles son capaces de inhibir el crecimiento de *E.coli* DH5α de forma eficaz.

Se empleó el aptámero **anti PDGF-BB**, al cual se le realizaron modificaciones aleatorias y mutaciones.

Estos sistemas permiten liberar *in situ* proteínas de forma controlada en comparación con otros sistemas que dada su permeabilidad tienen una liberación más rápida.

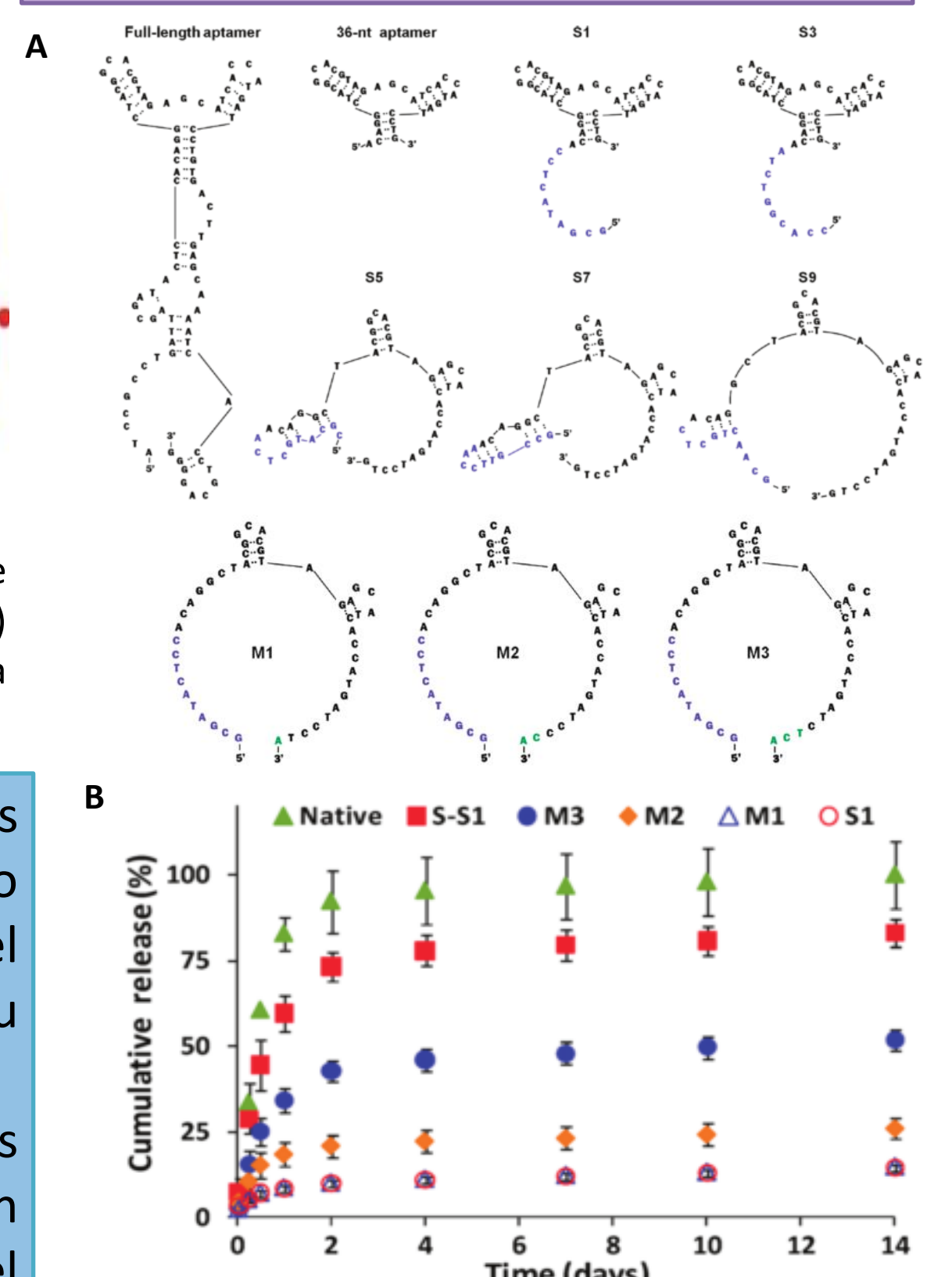


Fig. 5. (A) Estructuras secundarias de aptámeros anti PDGF-BB, con distintas cadenas. (B) Liberación de PDGF-BB desde los hidrogeles de poloxámero funcionalizados con aptámero.

CONCLUSIÓN

- Las óptimas propiedades de los hidrogeles, así como la afinidad y especificidad de los aptámeros hacen posible la creación de sistemas de liberación modificada de fármacos para distintas patologías.
- Para conseguir una liberación modificada se pueden llevar a cabo distintas estrategias como: aumentar la concentración de aptámero, incrementar la afinidad de éste o incorporar secuencias complementarias.
- A pesar de sus grandes ventajas, estos sistemas son recientes y los resultados obtenidos hasta la actualidad son *in vitro*. Por lo que es fundamental seguir investigando en ellos.

BIBLIOGRAFÍA

- Wang Z, Xia J, Cai F, Zhang F, Yang M, Bi S, et al. Aptamer-functionalized hydrogel as effective anti-cancer drugs delivery agents. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* 2015;134:40–46.
- Soontornworajit B, Zhou J, Shaw MT, Fan T-H, Wang Y. Hydrogel functionalization with DNA aptamers for sustained PDGF-BB release. *Chem Commun* 2010;46(11):1857–59.
- Battig MR, Huang Y, Chen N, Wang Y. Aptamer-functionalized superporous hydrogels for sequestration and release of growth factors regulated via molecular recognition. *Biomaterials* 2014;35(27):8040–8.
- Zhang X, Soontornworajit B, Zhang Z, Chen N, Wang Y. Enhanced loading and controlled release of antibiotics using nucleic acids as an antibiotic-binding effector in hydrogels. *Biomacromolecules* 2012;13(7):2202–10.
- Soontornworajit B, Zhou J, Zhang Z, Wang Y. Aptamer-Functionalized In Situ Injectable Hydrogel for Controlled Protein Release. *Biomacromolecules* 2010;11(10):2724–30.